

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Dentária



**Caracterização clínica e histológica de uma população
diagnosticada com Líquen Plano Oral numa Clínica
Universitária Portuguesa nos últimos 22 anos**

Maria Sancha Sousa Alves Rodrigues Fonseca

Orientadores:

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2020

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor João Caramês, agradeço a simpatia e disponibilidade que demonstrou ao longo deste ano.

Ao meu co-orientador, Professor Doutor Filipe Freitas, agradeço ter aceitado este desafio e os ensinamentos que partilhou durante a realização desta dissertação, sempre com palavras de encorajamento.

Aos meus pais e irmãos, obrigada pela paciência que têm para mim e pelo exemplo que são todos os dias e obrigada por me lembrarem que mesmo com muitos quilómetros de distância entre nós, continuamos a ser “Os Seis”.

Obrigada à minha dupla, Chicão, que fez com que os anos clínicos fossem uma verdadeira aventura.

À Bia, à Anita e à Góis, obrigada por fazerem parte daquele grupo de pessoas da faculdade que sei que levo para a vida.

Às minhas meninas, Necas e Mada, obrigada por serem as melhores companheiras de sempre. Mesmo com uma quarentena pelo meio e isolada em casa, não houve um momento em que me sentisse sozinha e sei que o devo às minhas pequenas de metro e meio. Não se esqueçam que mesmo separadas, vamos ter sempre reunião anual na Figueira.

RESUMO

Introdução: O líquen plano oral (LPO) é uma condição inflamatória crónica, com períodos de exacerbação e de remissão, atualmente classificada como uma patologia oral potencialmente maligna. A população adulta é a mais afetada, particularmente mulheres entre os 30 e os 60 anos de idade. O diagnóstico deve ser baseado no exame clínico e na análise histopatológica das lesões.

Objetivos: Descrever a frequência de lesões de líquen plano oral, bem como as suas características clínicas e histológicas, numa população de doentes acompanhados na FMDUL, ao longo dos últimos 22 anos.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo, através da recolha e da análise descritiva dos seguintes dados: idade, género, localização das lesões, diagnóstico clínico e diagnóstico histológico.

Resultados: Dos 1653 relatórios de biópsias observados, 92 apresentavam um diagnóstico histológico de líquen plano oral. A amostra era maioritariamente constituída por casos do género feminino (71,9%) e a média de idades foi de $55,05 \pm 14,07$ anos. A localização anatómica registada com maior frequência foi a mucosa jugal (67,9%), seguida da língua (33,3%). Foi observada uma concordância entre o diagnóstico clínico e histológico de 94%.

Discussão: A maioria dos critérios observados estão de acordo com a literatura. Em 3 dos exames anatomopatológicos observou-se a presença de displasia epitelial, característica que suporta a natureza potencialmente maligna do LPO.

Conclusão: O líquen plano oral afeta, essencialmente, mulheres com mais de 50 anos de idade e a sua localização mais frequente é a mucosa jugal. Embora haja uma falta de uniformização quanto à classificação utilizada tanto no diagnóstico clínico, como no diagnóstico histológico, foi possível confirmar que a maioria dos médicos dentistas é capaz de reconhecer clinicamente a presença desta patologia.

PALAVRAS-CHAVE: Líquen Plano Oral; Estudo Epidemiológico; Diagnóstico Clínico e Histológico; Biópsias Orais

ABSTRACT

Introduction: Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory condition, with periods of exacerbation and remission, currently classified as a potentially malignant oral pathology. The adult population is the most affected, particularly women between 30 and 60 years of age. The diagnosis should be based on clinical examination and histopathological analysis of the lesions.

Objectives: To describe the frequency of oral lichen planus lesions, as well as their clinical and histological characteristics, in a population of patients followed up at FMDUL, from the past 22 years.

Materials and Methods: A descriptive epidemiological study was carried out, through the collection and descriptive analysis of the following data: age, gender, location of the lesion, clinical diagnosis and histological diagnosis.

Results: From the 1653 biopsy reports observed, 92 had a histological diagnosis of oral lichen planus. The sample was mostly made up of female cases (71.9%) and the mean age was 55.05 ± 14.07 years. The anatomical location most frequently recorded was the buccal mucosa (67.9%), followed by the tongue (33.3%). A 94% concordance between the clinical and histological diagnosis was observed.

Discussion: Most of the criteria observed are in accordance with the literature. In 3 of the anatomopathological exams, the presence of epithelial dysplasia was observed, a characteristic that supports the potentially malignant nature of OLP.

Conclusions: Oral lichen planus essentially affects women over 50 years of age and its most frequent location is the buccal mucosa. Although there is a lack of uniformity as to the classification used in both clinical and histological diagnosis, it was possible to confirm that most dentists were able to clinically recognize the presence of this pathology.

KEY-WORDS: Oral Lichen Planus; Epidemiological Study; Clinic and Histologic Diagnosis; Oral Biopsy

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO E PALAVRAS-CHAVE.....	v
ABSTRACT E KEY-WORDS.....	vi
ÍNDICE DE TABELAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS.....	xi
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Líquen Plano.....	1
2. Líquen Plano Oral.....	1
2.1. Epidemiologia.....	1
2.2. Etiologia.....	2
2.2.1. Fatores Extrínsecos.....	2
2.2.2. Fatores Intrínsecos.....	3
2.3. Associações com doenças sistêmicas.....	4
2.4. Patogénese.....	4
2.4.1. Células.....	5
2.4.2. Fatores Solúveis.....	6
2.4.3. Imunopatogénese e resistência ao tratamento.....	7
2.5. Características clínicas.....	7
2.6. Características histopatológicas.....	9
2.7. Diagnóstico.....	10
2.7.1. Critérios de diagnóstico.....	10
2.7.2. Diagnóstico Diferencial.....	11
2.8. Abordagem terapêutica.....	14
2.9. Potencial de malignização.....	15
II. OBJETIVOS.....	17
III.MATERIAL E MÉTODOS.....	17
1. Revisão de literatura.....	17
2. Tipo de estudo.....	17
3. Local da investigação.....	17
4. População e seleção da amostra.....	17
5. Dados recolhidos.....	18

6. Análise de dados.....	18
7. Questões éticas e deontológicas.....	18
IV.RESULTADOS.....	19
1. Seleção da amostra.....	19
2. Género e faixa etária da amostra.....	19
3. Localização anatómica da lesão.....	20
4. Concordância entre diagnóstico clínico e diagnóstico histológico.....	21
V. DISCUSSÃO.....	22
VI.CONCLUSÃO.....	25
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Características Histopatológicas Essenciais do LPO.....	9
Tabela 2: Critérios de Diagnóstico do LPO propostos pela OMS e modificados por Van der Meij e Van der Waal.....	11
Tabela 3: Tabela com frequências absolutas e relativas de cada diagnóstico histológico.....	21

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Gráfico circular representativo da distribuição da amostra quanto ao gênero.....	19
Gráfico 2: Gráfico de barras que caracteriza a amostra quanto ao gênero e faixa etária.....	19
Gráfico 3: Frequências relativas das localizações das lesões englobadas no estudo.....	20
Gráfico 4: Gráfico de barras com as frequências absolutas de cada diagnóstico clínico.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

AAOMP – American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology

CMH – Complexo Major de Histocompatibilidade

CPC – Carcinoma Pavimentocelular

DEVH – Doença do Enxerto versus Hospedeiro

FMDUL – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

HSP – Heat Shock Proteins

IFN – Interferon

IL – Interleucina

LP – Líquen Plano

LPO – Líquen Plano Oral

LPV – Leucoplasia Proliferativa Verrucosa

OLP – Oral Lichen Planus

OMS – Organização Mundial da Saúde

PM – Penfigoide das Mucosas

TNF – Tumor Necrosis Factor

VHC – Vírus da Hepatite C

VPH – Vírus do Papiloma Humano

I. INTRODUÇÃO

1. Líquen plano

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória mucocutânea de etiologia desconhecida, que envolve mais frequentemente a pele e a mucosa oral, podendo também acometer outras estruturas como as unhas, o couro cabeludo e outras mucosas, como a genital e a esofágica.

A apresentação clínica do líquen plano varia primeiramente com a sua localização, sendo as variantes oral e cutânea as mais descritas na literatura.^(1,2) As lesões características do LP cutâneo são pápulas poligonais planas, pruriginosas e de coloração violácea, que podem apresentar na sua superfície linhas esbranquiçadas dispostas em rede (estrias de Wickham). Estas lesões são mais frequentemente encontradas nas superfícies flexoras das extremidades e são divididas em subtipos clínicos de acordo com a morfologia e local de envolvimento, exibindo um largo espectro de formas clínicas.^(3,4) Os pacientes com LP podem apresentar apenas uma ou várias localizações afetadas, de forma concomitante ou sequencial, sendo comum um paciente com a variante cutânea apresentar lesões nas mucosas ao longo da vida.⁽²⁾

Embora certos aspetos da doença sejam transversais a todas as variantes do LP, os mecanismos subjacentes envolvidos na sua patogénese parecem ser distintos. No líquen plano cutâneo, as lesões são autolimitadas, regredindo espontaneamente geralmente no espaço de 1 ano.⁽¹⁾ O mesmo não se passa na variante oral, em que as lesões apresentam uma baixa tendência para resolver espontaneamente e exibem períodos de exacerbação.⁽²⁾ Esta dissertação foca-se no estudo do líquen plano oral.

2. Líquen plano oral

O líquen plano oral (LPO) é a variante do LP que envolve o epitélio escamoso estratificado e a lâmina própria subjacente da mucosa oral. Trata-se de uma condição inflamatória crónica com períodos de exacerbação e de remissão, podendo aparecer isolada ou associada a outras formas de LP.⁽⁵⁾

2.1. Epidemiologia

Estima-se que a prevalência do LPO varie entre 0,5 e 2% da população, com um estudo recente a reportar uma prevalência global de 0,89%.⁽⁶⁾ Apenas uma minoria dos pacientes com esta condição, cerca de 15%, apresenta lesões cutâneas. Em contrapartida, os pacientes com LP

cutâneo parecem exibir lesões na mucosa oral em cerca de 70 a 77% dos casos. As lesões na mucosa genital estão presentes em 20% dos casos de LPO.^(1,7)

Embora haja casos de LPO descritos em pacientes pediátricos, a população adulta é a mais afetada, com uma maior incidência da doença em idades entre os 30 e os 60 anos.⁽¹⁾ Vários estudos indicam uma predileção pelo gênero feminino.^(6,8)

2.2. Etiologia

A etiologia do líquen plano oral continua a ser a vertente menos conhecida da doença, não tendo sido identificada nenhuma causa específica para a mesma. Na literatura estão descritos vários fatores envolvidos na sua patogênese, ao desencadear mecanismos que culminam no surgimento e/ou nos períodos de exacerbação da doença.⁽¹⁾

2.2.1. Fatores extrínsecos

Vírus

Um grande número de associações entre infecções virais e o LPO têm sido estudadas, sendo a infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC) a única que apresenta uma correlação significativa, com vários autores a relatar uma maior prevalência de anticorpos anti-VHC circulantes em pacientes com LPO. Embora os mecanismos que envolvem esta associação não estejam identificados, sabe-se que a infecção por VHC induz uma resposta imunitária tipo 1, assim como o LPO e uma variedade de complicações extra-hepáticas relacionadas com o VHC.^(5,9,10)

Outros vírus como o vírus do papiloma humano (VPH), o citomegalovírus, o Epstein-Barr e o herpes simplex tem sido alvo de discussão, não havendo evidência significativa de uma associação entre a infecção por estes vírus e o LPO.⁽¹¹⁾

Trauma

O fenómeno de Koebner descreve o surgimento de novas lesões num local sujeito a trauma e pode ser observado em diferentes entidades dermatológicas, nomeadamente no vitiligo, na psoríase e no LP. Este fenómeno pode explicar parcialmente a localização mais comum das lesões de LPO, embora não se considere um verdadeiro fator etiológico.^(1,12,13)

2.2.2. Fatores intrínsecos

Stress

Vários autores indicam o stress como um fator etiológico do LPO, essencialmente pela maior prevalência de distúrbios psicológicos nestes pacientes e pela correlação temporal entre episódios de ansiedade e períodos de exacerbação da doença. Embora nenhum estudo tenha ainda demonstrado esta relação causa-efeito, sabe-se que o stress pode induzir alterações na resposta imunitária, pelo que se considera que possa ter um papel secundário na patogénese de várias doenças inflamatórias, tal como o LPO.^(5,7)

Fatores genéticos

O Complexo Major de Histocompatibilidade (CMH) classe II codifica moléculas expressas na superfície das células apresentadores de antígenos, sendo uma região cujo elevado polimorfismo está associado ao aparecimento e à severidade das manifestações clínicas de várias condições autoimunes.^(13,14) Associações entre o surgimento do LP e uma maior frequência de certos alelos do CMH classe II têm sido documentadas, evidenciando-se um *locus*, o HLA-DR6, que foi encontrado com maior prevalência em pacientes com LPO associado à infeção por VHC.^(1,11)

Polimorfismos genéticos de diversas citocinas podem contribuir para o desenvolvimento do LP, destacando-se o IFN- γ e o TNF- α . Embora associações entre diferentes grupos de interleucinas e a suscetibilidade para o LPO sejam alvo de estudo, apenas um polimorfismo num alelo da IL-10 mostra uma associação significativa com um aumento da suscetibilidade para o LPO.^(15,16)

Resposta autoimune

Uma série de características do LPO coincide com a de várias doenças autoimunes, nomeadamente a cronicidade, o aparecimento no adulto, a predileção pelo sexo feminino, a associação com outras doenças autoimunes, a presença de linfócitos T autocitotóxicos nas lesões e a eficácia da terapia imunossupressora.^(8,11) Nas doenças autoimunes surge uma resposta do sistema imunitário a um antígeno *self*, afetando tecidos do próprio organismo. No LPO, o antígeno que desencadeia a resposta na qual linfócitos T invadem queratinócitos basais alterados não está ainda identificado. Alguns estudos referem que uma proteína, a *heat shock protein* (HSP), pode ser um fator desencadeante da doença, atuando com um autoantígeno. Esta associação é baseada nos elevados níveis de expressão desta proteína no LPO, no entanto, sabe-se que vários estímulos exógenos podem originar esse aumento, como as alterações de

temperatura e a toma de fármacos. Assim, embora clinicamente se comporte como uma, não há evidência suficiente para classificar o LPO como uma doença autoimune.^(5,8)

2.3. Associação com doenças sistêmicas

A associação entre a hipertensão arterial, a diabetes mellitus e o LPO configura uma tríade clínica descrita pela primeira vez em 1966, denominada Síndrome de Grinspan.⁽¹⁾ Embora clinicamente observável, não parece representar uma síndrome verdadeira, sendo mais provável que as lesões orais correspondam a reações liquenoides mediadas por fármacos anti-hipertensores e antidiabéticos.⁽⁷⁾

Num estudo realizado na Croácia, com o objetivo de determinar a incidência de doenças autoimunes em pacientes com LPO, os autores relataram resultados estatisticamente significativos, que indicavam uma maior incidência dessas mesmas doenças na população de pacientes com LPO, destacando-se a doença celíaca.⁽¹⁷⁾

Têm sido identificadas associações entre o LP e uma maior incidência de doenças cardiovasculares, atribuídas essencialmente a um estado inflamatório crônico permanente. Estes pacientes parecem apresentar uma maior prevalência de alterações patológicas que são importantes fatores de risco das doenças cardiovasculares, nomeadamente a dislipidemia, a hiperglicemia e a hipertensão. Um estudo demonstrou uma correlação positiva entre a rigidez arterial e a duração e forma clínica do LP, concluindo que o risco de doenças cardiovasculares é maior em indivíduos que vivem com a doença há mais tempo, particularmente com as formas mais resistentes como a erosiva.^(18,19)

2.4. Patogénese

Os diversos estudos publicados sobre a patogénese do LPO incluem a análise de biópsias, de saliva e de sangue, particularmente de pacientes com as formas reticular e erosiva da doença. A falta de estudos longitudinais que reportem as alterações composicionais das lesões não tratadas ao longo dos anos constitui uma limitação importante, tendo em conta o percurso crónico da doença. Por outro lado, a composição do infiltrado inflamatório em lesões de LPO erosivas ou ulceradas é mais complexo devido à exposição da lâmina própria à microflora oral. Lesões muito próximas da margem gengival podem apresentar o mesmo problema, uma vez que os complexos microbianos da placa bacteriana induzem diferentes repostas do sistema imunológico.⁽⁵⁾

Para uma melhor compreensão da sua patogénese é fundamental conhecer o papel dos principais intervenientes do sistema imunitário na resposta inflamatória do LPO, as células e as moléculas solúveis do tipo *T-helper 1* (Th1). A maioria dos estudos relata este tipo de resposta imune pro-inflamatória mediada por linfócitos do tipo Th1, habitualmente acionada na presença de agentes microbianos intracelulares e responsável por perpetuar repostas autoimunes. No caso específico do LPO, o antígeno endógeno ou exógeno que desencadeia a resposta não é ainda conhecido, pensando-se que vários antígenos, incluindo autoantígenos, possam estar envolvidos. Ainda assim, muitas das interações celulares e moleculares estão descritas detalhadamente na literatura, destacando-se as associações entre queratinócitos, linfócitos T e células apresentadoras de antígenos e o aumento da produção das citocinas TNF- α e IFN- γ . Outros mecanismos, designados não específicos, são mediados pela membrana basal e por quimiocinas, metaloproteinases de matriz e mastócitos.^(1,20)

Por fim, estudar a imunopatogénese da doença envolve compreender os mecanismos inerentes ao seu tratamento, mas também à resistência à terapêutica observada em alguns casos.

2.4.1. Células

Linfócitos T

Linfócitos T CD4⁺ (*helper*) e CD8⁺ (citotóxicos) são observados em lesões estabelecidas de LPO. Estes últimos são frequentemente encontrados na interface epitélio-tecido conjuntivo e por vezes, adjacentes a queratinócitos basais apoptóticos, bem como moléculas associadas à citotoxicidade como a perforina, a Tia-1 e a granzima. Estes achados são mais frequentes em pacientes com LPO em comparação com pacientes com a variante cutânea.^(5,21,22) Uma hipótese apresentada relativamente à ativação dos linfócitos T CD8⁺ considera que esta possa ser feita através de uma interação específica entre uma molécula expressa por estas células e um recetor na superfície das células T CD4⁺. Este mecanismo denominado RCA (*Request Cytotoxic Activity*) permite o início da atividade citotóxica, mas está dependente do reconhecimento prévio de um antígeno específico pelos dois tipos de linfócitos T, *helper* e citotóxicos.^(1,11)

Embora os mecanismos de citotoxicidade dirigida a queratinócitos não sejam ainda totalmente compreendidos, evidências como valores elevados de um fator de transcrição regulador de células Th1 nos linfócitos T periféricos em pacientes com LPO, ajudam a validar o papel deste tipo de resposta na patogénese da doença. Outros achados incluem células IFN- γ -positivas nas lesões de LPO.^(5,21)

Outras células encontradas em quantidades significativas nas lesões de LPO incluem os linfócitos Th17, responsáveis pela produção da IL-17 e envolvidos na defesa contra patógenos

bacterianos e fúngicos e na patogénese de doenças autoimunes. Em contrapartida, linfócitos T reguladores, células determinantes na supressão da resposta inflamatória, são raramente encontrados nestas lesões.^(5,23)

Células apresentadoras de antígenos e mastócitos

A apresentação de antígenos por parte de células dendríticas que conduz à ativação dos linfócitos T é observada em lesões de LPO. Estas células maduras, produtoras de citocinas associadas à resposta do tipo Th1, são encontradas essencialmente na lâmina própria, em *clusters* que também incluem linfócitos T. Os mastócitos, habitualmente envolvidos na libertação de mediadores inflamatórios que facilitam a migração de células da corrente sanguínea, também são encontrados em lesões de LPO, na sua forma ativada.^(5,21)

2.4.2. Fatores solúveis

Vários fatores são induzidos durante uma resposta inflamatória como a do LPO. Embora as citocinas pareçam ter um papel mais preponderante, outros fatores desempenham funções nesta resposta destacando-se quimiocinas, espécies reativas de oxigénio, enzimas como as metaloproteinases de matriz (MMP) e fatores de crescimento.

Quimiocinas, como a CXCL9, 10 e 11, capazes de recrutar células envolvidas na resposta do tipo Th1, foram identificadas em lesões de LPO e no sangue periférico dos pacientes.⁽²⁴⁾ As MMP parecem ter um papel particularmente relevante na disrupção da membrana basal pela degradação da matriz extracelular, havendo uma expressão maior destas proteínas nos pacientes com LPO.⁽¹⁾

Citocinas

A IL-12, o IFN- γ e o TNF- α são encontradas em níveis significativamente mais altos nos pacientes com LPO. Estas citocinas estão associadas às respostas do tipo Th1 e destacam-se pela estimulação da produção de outras citocinas pro-inflamatórias e pela ativação de células citotóxicas e outros mecanismos de defesa antimicrobiana.⁽²⁵⁾ No entanto, outros processos relevantes são atribuídos a estas moléculas, como é o caso do estímulo por parte do IFN- γ para a expressão de CMH classe II em queratinócitos, células que habitualmente não o exibem. Este fenómeno é observado nas lesões de LPO, com queratinócitos a ser capazes de interagir diretamente com linfócitos T CD4⁺, através da apresentação de antígenos.^(1,5)

A IL-22, envolvida em múltiplas doenças cuja resposta imunitária se encontra desregulada, também foi encontrada em lesões de LPO.⁽²⁶⁾ Pacientes com as formas erosivas da doença

exibem ainda um aumento significativo da IL-17, tanto nas lesões como na saliva. O facto deste evento não se verificar em formas reticulares e desta molécula estar intrinsecamente associada a inflamações severas com marcada destruição tecidual, corroboram a hipótese deste aumento ser uma consequência e/ou um fator de contribuição para a erosão e ulceração observada nas lesões.⁽⁵⁾

Outras citocinas, como a IL-18, também parecem ter um papel na citotoxicidade dos queratinócitos, com um estudo a registar uma correlação positiva entre determinados polimorfismos na região reguladora dos genes responsáveis pela expressão desta citocina e os níveis de produção da mesma, em pacientes com LPO. Os resultados evidenciaram o efeito da regulação genética da expressão de citocinas na suscetibilidade e severidade de doenças inflamatórias, tendo em conta o papel crítico destas moléculas na resposta imune.^(5,21) Outros estudos indicam que estes polimorfismos, quando em genes do TNF- α ou IFN- γ , ditam a localização das lesões na pele ou na cavidade oral, respetivamente.⁽²⁰⁾

2.4.3. Imunopatogénese e resistência ao tratamento

A abordagem terapêutica mais amplamente adotada no tratamento do LPO é a imunossupressão, através do uso de corticosteroides tópicos e sistémicos. Esta classe de fármacos tem a capacidade de interferir em diferentes processos da resposta inflamatória, inibindo a ativação de células dendríticas e linfócitos T, e a secreção de citocinas associadas à resposta tipo Th1.^(11,27) Tal como acontece em algumas doenças inflamatórias, certos pacientes apresentam resistência aos corticosteroides, não respondendo à terapêutica. Um polimorfismo específico na sequência reguladora do gene do TNF- α foi identificado como potenciador deste fenómeno em várias condições inflamatórias severas, demonstrando a implicação dos polimorfismos de genes reguladores de certas citocinas na resposta ao tratamento.^(5,28)

2.5. Características clínicas

Diferentes classificações do LPO têm surgido ao longo dos anos. Por ter várias formas de apresentação clínica, esta condição era caracterizada inicialmente pelos diferentes padrões que as lesões exibiam, tendo sido identificadas formas reticulares, em placa, papulares, erosivas, ulcerativas, atróficas e bolhosas. Em 1992, Bagán-Sebastián et al. dividiram as lesões em dois grandes grupos: as formas clínicas predominantemente brancas, que incluíam lesões reticulares, papulares e em placa; e as formas predominantemente vermelhas, que incluíam lesões atróficas e/ou ulcerativas, associadas ou não a lesões reticulares. Mais tarde e, com o intuito de

monitorizar a severidade e a progressão da doença, Piboonniyom et al. desenvolveram um sistema de classificação quantitativo (índice REU) baseado numa classificação da doença que a divide em 3 grupos: lesões reticulares/hiperqueratóticas (R), lesões erosivas/eritematosas (E) e lesões ulcerativas (U). A incorporação da apresentação clínica da doença e do grau de envolvimento dos diferentes locais afetados neste sistema são as principais características que o distinguem dos propostos até então.⁽²⁹⁾

Numa perspetiva de necessidade de intervenção terapêutica, a classificação do LPO pode ser simplificada dividindo as manifestações clínicas em assintomáticas ou sintomáticas. No primeiro grupo estão incluídas as lesões brancas, que englobam o padrão mais reconhecido e mais comum do LPO, o reticular, caracterizado pelas finas estrias brancas entrelaçadas (estrias de Wickham). São tipicamente não estáticas, aumentando e regredindo em semanas ou meses, e são geralmente bilaterais e simétricas, sendo a mucosa jugal o local mais comum para o seu aparecimento.⁽⁷⁾ Em locais como o dorso da língua, as lesões de LPO podem apresentar-se como placas esbranquiçadas, clinicamente semelhantes à leucoplasia, que com o tempo se podem tornar elevadas e/ou rugosas. Uma forma mais rara pode surgir, a papular, que como o nome indica é caracterizada por pápulas esbranquiçadas. Aparece normalmente acompanhada de outra variante, podendo apresentar estrias finas na periferia.⁽³⁰⁾

A forma erosiva/ulcerativa do LPO representa uma das formas sintomáticas mais prevalentes, exibindo lesões eritematosas com erosão epitelial e/ou ulceração, e com estrias reticulares queratóticas na periferia. Na sua variante atrófica, as lesões aparecem como áreas eritematosas difusas com estrias brancas, assemelhando-se, frequentemente, a uma combinação de formas clínicas. Ainda no grupo das lesões sintomáticas, surge a forma bolhosa, raramente encontrada e cuja característica clínica de destaque é o surgimento de bolhas que tendem à rutura, deixando a superfície ulcerada.^(1,30) Quando as lesões de LPO se restringem exclusivamente à gengiva, o termo gengivite descamativa é frequentemente usado. Esta minoria de pacientes apresenta na realidade as formas erosiva e/ou atrófica da doença, sendo esta designação baseada apenas na sua localização e aparência clínica.^(20,30)

As lesões de LPO são geralmente bilaterais e podem envolver qualquer localização, sendo a mucosa jugal a mais afetada. Outras incluem a mucosa lingual, gengival e labial. Lesões no palato e no pavimento bucal não são comuns.⁽¹⁾

As formas erosiva/ulcerativa ou atrófica originam lesões com diferentes graus de sintomatologia dolorosa. Nos períodos de remissão da doença, os pacientes podem apresentar-se assintomáticos ou com um ligeiro desconforto, como a sensação de rugosidade na mucosa ou a sensibilidade aumentada para certos alimentos. Por outro lado, fatores como o trauma ou

acumulação de placa bacteriana, podem desencadear um período de exacerbação da doença, com consequente aumento da sintomatologia.^(1,20,30)

2.6. Características histopatológicas

Diferentes características histopatológicas podem ser encontradas nas lesões de LPO através da análise microscópica. Embora não sejam exclusivas desta patologia, algumas alterações histológicas observadas são essenciais para o diagnóstico. Outras surgem com mais frequência em determinadas formas clínicas.

Tabela 1: Características histopatológicas essenciais do LPO⁽⁷⁾

Hiperparaqueratose, hiperortoqueratose ou uma combinação das duas
Degeneração hidrópica da camada basal de queratinócitos
Infiltrado inflamatório de linfócitos T em forma de banda na lâmina própria

Diferentes níveis de hiperortoqueratose e hiperparaqueratose são encontrados nas lesões de LPO, sendo comum haver uma combinação dos dois tipos. Embora a sua identificação por si só não seja significativa, alguns autores consideram que quando observada em zonas da mucosa oral habitualmente não queratinizadas é um importante sinal para a pesquisa de outras características patológicas.⁽³¹⁾

A degeneração hidrópica define-se como um processo de dano celular reversível, decorrente da resposta inflamatória intensa, em que ocorre a vacuolização das células que, no caso do LPO, são os queratinócitos da camada basal do epitélio. Esta alteração traduz-se frequentemente numa aparente fragmentação da membrana basal com zonas em que o limite epitélio-conjuntivo desaparece na totalidade.⁽³²⁾

A presença de um infiltrado inflamatório composto na sua maior parte por linfócitos T evidencia o papel destas células na patogénese do LPO. Outras células como os plasmócitos e os macrófagos são identificados frequentemente. O aspeto das cristas epiteliais em dentes de serra parece ser uma consequência desta incursão celular e do espessamento da camada espinhosa do epitélio, a acantose. O espessamento do estrato granuloso, designado hipergranulose, também pode ser observado em lesões de LPO, sendo, no entanto, mais comum na variante cutânea da doença.^(32,33) Achados como os plasmócitos no infiltrado inflamatório parecem ser mais frequentes em pacientes cuja doença tende a ter um percurso com menos exacerbações e com uma melhor resposta à corticoterapia tópica. No entanto, este fenómeno não parece ser

compatível com outras doenças autoimunes, em que plasmócitos estão associados à manifestação inicial e manutenção das mesmas.⁽³¹⁾

Os corpos de Civatte (corpos coloides ou de hialina) são massas eosinofílicas anucleadas derivadas de queratinócitos que sofreram apoptose. A presença destas estruturas no LPO demonstra que um dos mecanismos inerente a esta doença é a morte celular programada. No entanto, a verdadeira relevância dos eventos apoptóticos no LPO é alvo de controvérsia, havendo estudos que relatam processos de senescência celular como mais prováveis de acontecer na camada basal, dada a necessidade de preservar a espessura epitelial. Estudos recentes destacam a necrose celular, hipótese compatível com a observação de queratinócitos necróticos nas lesões.^(34,35,36)

2.7. Diagnóstico

O diagnóstico do líquen plano oral deve ser sempre baseado numa avaliação clínica criteriosa e na sua confirmação através do exame histopatológico. Os desafios neste diagnóstico prendem-se, essencialmente, com 3 fatores importantes: o número de condições clínica e histopatologicamente semelhantes ao LPO; o espectro de características histopatológicas altamente dependente de diversos fatores, como a seleção do local da biópsia ou a forma clínica da doença; e, por último, muitas das alterações observadas ao microscópio não são específicas do LPO, sendo encontradas noutras doenças.⁽⁷⁾

2.7.1. Critérios de diagnóstico

Com a evolução do conhecimento da patogénese do LPO, os critérios de diagnóstico têm sofrido alterações ao longo do tempo. Numa tentativa de uniformizar os critérios clínicos e histopatológicos estabelecidos inicialmente em 1978 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico desta patologia, Van de Meij e Van der Waal introduziram algumas modificações baseadas em estudos que relatavam uma grande variabilidade intra e inter-observador na avaliação desses mesmos critérios.⁽³⁷⁾ A proposta destes autores é apresentada na tabela 2. Em 2016, a American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology (AAOMP) publicou um artigo com o objetivo de propor um novo conjunto de critérios de diagnóstico ao adicionar elementos aos critérios modificados da OMS, propostos por Van der Meij e Van der Waal.⁽⁷⁾ Aos critérios clínicos, os autores adicionaram a exclusão de lesões localizadas exclusivamente nos sítios de colocação de tabaco sem fumo e exclusivamente adjacentes ou em contacto com restaurações dentárias. Mais ainda, sugeriram que lesões cujo estabelecimento se

correlaciona com o início da toma de um fármaco ou com o uso de produtos que contém canela não devem ser identificadas como LPO. Histopatologicamente, a grande alteração proposta por estes autores está relacionada com a exclusão de lesões onde se observem alterações verrucosas da arquitetura epitelial.⁽⁷⁾

Tabela 2: Critérios de Diagnóstico do LPO propostos pela OMS e modificados por Van der Meij e Van der Waal⁽³⁷⁾

Critérios Clínicos	Critérios Histopatológicos
Lesões bilaterais e, geralmente, simétricas	Infiltrado inflamatório em banda bem definido que consiste principalmente em linfócitos e está confinado à lâmina própria superficial
Lesões com padrão reticular – rede de linhas brancas entrelaçadas ligeiramente elevadas	Liquefação degenerativa na camada basal do epitélio
Lesões erosivas, atróficas, bolhosas e em placa só são aceites como um subtipo na presença de lesões reticulares noutras locais da mucosa oral	Ausência de displasia epitelial

2.7.2. Diagnóstico diferencial

Das diferentes formas clínicas que o líquen plano oral pode assumir, existem três que exigem particular atenção, pela sua semelhança com outras patologias mais severas. Quando o LPO surge com um padrão de gengivite descamativa, as doenças vesiculobolhosas pénfigo e pénfigoide devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Por outro lado, na sua forma erosiva, as lesões de líquen plano podem mimetizar as do lúpus eritematoso. Por fim, perante o aparecimento de placas brancas, deve ser excluída a hipótese de leucoplasia proliferativa verrucosa.

Penfigoide das mucosas e pénfigo vulgar

O pénfigoide das mucosas (PM) define-se como uma doença vesiculobolhosa subepitelial de carácter crónico e inflamatório que acomete as mucosas. As lesões intraorais podem mimetizar as formas erosivas e atróficas do LPO, surgindo como placas eritematosas, vesículas, bolhas e

erosões geralmente na gengiva aderida e na mucosa palatina. Histologicamente, observa-se a separação do epitélio e da lâmina própria, característica que também pode ser observada no LPO erosivo. No entanto, ao contrário do que é observado no líquen plano, as células basais não exibem degeneração no PM, pelo que o seu diagnóstico exige um estudo de imunofluorescência direta (IFD), que demonstra a presença de depósitos lineares de imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) e proteínas do sistema complemento (C3) ao longo da membrana basal.^(20,38)

O pênfigo vulgar é uma doença mucocutânea, cuja primeira manifestação é frequentemente na cavidade oral, sob a forma de erosões ou bolhas dolorosas. Surgem geralmente nas mucosas jugal, palatina e labial, podendo envolver ainda a gengiva na forma de gengivite descamativa. A observação de uma fenda intraepitelial no exame anatomopatológico é, na maioria das vezes suficiente para excluir o diagnóstico de LPO.⁽³⁹⁾

O pênfigo paraneoplásico, atualmente denominado de síndrome multiorgânica autoimune paraneoplásica, é uma doença rara caracterizada essencialmente por lesões orais graves em pacientes com neoplasias malignas subjacentes. Estas lesões combinam características clínicas, histopatológicas e imunopatológicas de várias desordens mucocutâneas, sendo as mais frequentes o pênfigo vulgar, o eritema multiforme e o líquen plano. Surgem geralmente nos lábios como erosões e ulcerações extensas ou lesões liquenoides. O exame histopatológico e os testes imunológicos mais simples podem exibir características de diversas patologias, pelo que o seu diagnóstico exige frequentemente técnicas mais específicas como a imunoprecipitação.⁽²⁰⁾

Lúpus eritematoso

Lúpus eritematoso define um grupo de patologias autoimunes do tecido conjuntivo, cujo acometimento pode ser exclusivamente cutâneo – lúpus eritematoso discoide – ou multisistémico – lúpus eritematoso sistémico.⁽⁴⁰⁾ Dentro do largo espectro de manifestações inerentes a estas entidades incluem-se lesões liquenoides orais, cujas características clínicas e histopatológicas podem ser idênticas aquelas encontradas no líquen plano oral. Tanto na variante cutânea como na sistémica, podem surgir lesões atróficas, erosivas e com áreas reticulares hiperqueratóticas na mucosa oral.⁽²⁰⁾ Através da imunofluorescência direta, neste caso denominado teste da banda lúpica, é possível observar uma deposição granular de imunoglobulinas e/ou moléculas do complemento na junção derme-epiderme. Esta é uma característica desta patologia, no entanto não é patognômica do lúpus discoide nem do lúpus sistémico.⁽²⁾

Leucoplasia proliferativa verrucosa

A leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV) é uma forma mais agressiva e rara da leucoplasia oral, com maior incidência no sexo feminino. Inicialmente, surge na mucosa oral como uma lesão branca e homogênea que, com o tempo, tende a tornar-se multifocal com áreas exofíticas, verrucosas ou eritematosas.⁽⁴¹⁾ A sua distribuição pela gengiva, palato, língua e mucosa jugal pode contribuir para um erro de diagnóstico inicial de LPO. Histologicamente, tal como no LPO, surgem áreas hiperqueratóticas com infiltrado inflamatório na lâmina própria. No entanto, alterações na arquitetura epitelial que apresenta um aspeto verrucoso, auxiliam no diagnóstico diferencial. Por outro lado, na LPV as células podem exibir diversos graus de atipia. A sua resistência às diferentes abordagens terapêuticas e o seu elevado potencial de malignização evidenciam a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento dos pacientes.⁽²⁾

Reações liquenoides orais

As reações liquenoides orais apresentam-se como um grupo de lesões que podem surgir associadas à toma de fármacos, à presença de materiais dentários e agentes aromatizantes ou à doença do enxerto vs. hospedeiro. O padrão histopatológico e a apresentação clínica são semelhantes aos do LPO, relevando-se fundamental a revisão detalhada da história médica no diagnóstico diferencial. Este tipo de lesões pode surgir como uma condição isolada ou como uma exacerbação de um LPO preexistente.^(1,3)

Vários agentes de diferentes grupos farmacológicos têm sido identificados nas reações liquenoides medicamentosas, estando os anti-inflamatórios não esteroides, os anticonvulsivantes, os anti-hipertensores e os antivíricos entre os mais reportados. Com uma prevalência desconhecida, esta condição tem como maior desafio no seu diagnóstico o estabelecimento de uma relação temporal entre a toma do fármaco e o surgimento das lesões. Na análise histológica, o infiltrado inflamatório linfocitário revela-se mais difuso, estendendo-se mais profundamente na lâmina própria, e com mais plasmócitos e eosinófilos. Inflamação perivascular também é observada frequentemente. Por não serem específicas, na maioria das vezes estas características são insuficientes para um diagnóstico rigoroso. A suspensão do fármaco ou a sua substituição conduz geralmente à remissão total das lesões.^(6,7,11)

O contacto da mucosa com determinados materiais dentários, como a amálgama, pode provocar uma reação de hipersensibilidade que resulta em lesões clínica e histologicamente semelhantes ao líquen plano. Este tipo de lesões são geralmente unilaterais e são encontradas junto a uma restauração com este material, habitualmente na região vestibular e/ou no bordo lateral da língua. Um tipo específico de lesões liquenoides de contacto que envolve uma reação à canela,

pode apresentar acantose mais marcada, com cristas epiteliais alongadas e um infiltrado inflamatório misto com linfócitos, plasmócitos, histiócitos e eosinófilos. Nas reações à amálgama podem ser observados folículos linfóides terciários e inflamação perivascular. Outros materiais dentários como compósitos e ionómeros de vidro, e outros agentes como o mentol, o eugenol e a hortelã-pimenta provocam reações orais semelhantes. A remoção do agente causal leva à resolução rápida das lesões, confirmando o diagnóstico.^(1,7,42,20)

A doença do enxerto versus hospedeiro (DEVH), na sua forma crônica, induz em 80% dos casos manifestações orais, essencialmente com afeção da mucosa oral e das glândulas salivares. As lesões liquenoides observadas nestes pacientes podem assumir formas erosivas, reticulares ou em placa e distribuem-se por toda a cavidade oral, surgindo por vezes em locais como o palato, onde a ocorrência de LPO é rara. Ao microscópio, as características histológicas observadas são semelhantes às do líquen plano, podendo o infiltrado linfocitário ser menos intenso e conter mais plasmócitos e eosinófilos.^(7,43,20)

2.8. Abordagem terapêutica

Atualmente, o tratamento do líquen plano oral é, essencialmente, focado no controlo da sintomatologia, com o prolongamento dos períodos de remissão da doença. Dado que nem todas as formas clínicas de LPO são sintomáticas, é expectável que nem todos os pacientes precisem de um tratamento ativo. No entanto, todos devem ser sujeitos a um controlo regular. Por outro lado, fatores que possam agravar as lesões ou desencadear períodos de exacerbação devem ser identificados e eliminados, e um bom controlo da placa bacteriana deve ser atingido.⁽²⁰⁾

Na primeira linha de tratamento encontram-se os corticosteroides tópicos, pela sua ação anti-inflamatória e imunossupressora local. Estes fármacos são categorizados de acordo com a sua potência, sendo que os efeitos adversos mais frequentemente relatados, como a candidíase pseudomembranosa, estão relacionados com o uso prolongado dos corticosteroides mais potentes, como o propionato de clobetasol 0,05%. Ainda assim, este tem sido um dos agentes tópicos mais utilizados para o tratamento das formas erosivas e atróficas do LPO, demonstrando ser eficaz na redução da sintomatologia e na regressão das lesões.⁽⁴⁴⁾ O seu uso não deve ultrapassar os 6 meses, sendo frequentemente relatado um esquema de aplicação de duas a três vezes por dia durante um período mínimo de duas a três semanas, com posterior diminuição progressiva da frequência diária de aplicação. Outros corticosteroides menos potentes são relatados na literatura, como o acetono de triamcinolona 0,1%, cujos resultados são menos

favoráveis quando comparados com o proprionato de clobetasol.⁽⁴⁵⁾ A seleção do corticosteroide deve ter em conta a sintomatologia e a severidade das lesões.

A injeção intralesional do acetono de triamcinolona demonstrou bons resultados nas formas erosivas de LPO refratárias ao tratamento tópico. No entanto, este tipo de aplicação é dolorosa e está associada a um maior risco de atrofia das áreas tratadas e de absorção sistêmica do fármaco.⁽¹¹⁾

Outros agentes tópicos, nomeadamente os inibidores da calcineurina, são usados para o tratamento das lesões de LPO cuja remissão não foi atingida com a corticoterapia. Vários estudos reportaram que um desses fármacos, o tacrolimus 0,1%, exibe uma eficácia semelhante à do proprionato de clobetasol no rápido alívio da sintomatologia e na diminuição da lesão. A maior desvantagem deste fármaco está relacionada com relatos de um maior risco de carcinoma pavimentocelular (CPC). Uma alternativa ao tacrolimus, do mesmo grupo farmacológico e com resultados igualmente favoráveis, é a ciclosporina.^(8,11,44)

De uma forma geral, o uso sistémico dos corticosteroides deve ser reservado para os casos em que as lesões não responderam ao tratamento tópico ou em casos de envolvimento de outros locais, como a mucosa genital ou a pele. Nestes casos, a prednisona é um dos fármacos mais usados.^(1,3,44) Novas abordagens baseadas na fototerapia, como o laser de diodo, têm surgido com resultados promissores, podendo ser uma alternativa viável ao uso de fármacos em casos de lesões refratárias.^(11,44)

2.9. Potencial de malignização

O líquen plano oral é atualmente classificado pela OMS como uma patologia oral potencialmente maligna.^(1,3,11,46) A determinação da taxa de transformação do LPO em carcinoma pavimentocelular da cavidade oral tem-se apresentado como um desafio, provavelmente devido à variabilidade dos critérios de diagnóstico entre os clínicos e aos períodos de *follow-up* inadequado dos pacientes. Uma revisão sistemática e meta-análise recente reportou uma taxa de malignização de 1,14%, referindo um risco aumentado em lesões localizadas na língua, na presença de áreas erosivas e/ou atróficas, em consumidores de tabaco e/ou álcool e em portadores do VHC.⁽⁴⁶⁾ Por outro lado, os pacientes cujo CPC teve origem num processo de malignização do LPO parecem ter parâmetros de prognóstico mais favoráveis, nomeadamente uma taxa de mortalidade baixa, quando comparados com a população geral com CPC.^(47,48)

O acompanhamento periódico dos pacientes com líquen plano oral deve ser o elemento mais importante em qualquer abordagem terapêutica, sendo essencial o Médico Dentista saber quando recorrer ao exame anatomopatológico através do reconhecimento de sinais clínicos suspeitos de malignidade.

II. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo é descrever a frequência de lesões de líquen plano oral e as características clínicas e histológicas das mesmas, a partir de uma série de casos de doentes da Clínica da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, durante os últimos 22 anos.

III. MATERIAL E MÉTODOS

1. Revisão de literatura

Para a revisão da literatura foram efetuadas pesquisas nas bases de dados Google Scholar, PUBMED/MEDLINE e ScienceDirect, utilizando as palavras-chave “Oral Lichen Planus”, “Diagnosis”, “Epidemiology”, “Ethiology”, “Pathogenesis”, “Management” e “Oral Cancer”. Foram procuradas publicações em inglês e português desde o ano 2000, das quais foram incluídas 57 fontes bibliográficas.

2. Tipo de estudo

O presente trabalho consiste num estudo epidemiológico observacional descritivo, baseado numa série de casos de doentes da Clínica da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, ao longo dos últimos 22 anos.

3. Local da investigação

A seleção dos casos utilizados foi realizada a partir de processos relativos a pacientes da Clínica da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa, em consultas de Cirurgia e Medicina Oral.

4. População e seleção da amostra

Foram solicitados todos os registos dos exames anatomopatológicos realizados pelo Laboratório de Histomorfologia Oral e Medicina Dentária Forense da FMDUL, entre janeiro de 1999 e fevereiro de 2020, perfazendo um período de 22 anos. Foram incluídos no estudo todos os casos cujas biópsias foram realizadas na Faculdade de Medicina Dentária da

Universidade de Lisboa. De entre os casos acedidos, num total de 1653, apenas foram selecionados os casos cujo diagnóstico era líquen plano oral, num total de 92.

5. Dados recolhidos

Para cada biópsia registada, foram recolhidos e transferidos para uma base de dados Microsoft Office Excel, 2016®, sempre que disponíveis, os seguintes dados:

- a. Género do doente
- b. Idade do doente no momento da biópsia
- c. Localização anatómica da lesão
- d. Diagnóstico clínico provisório
- e. Diagnóstico histológico definitivo

Na ausência de informação ou quando esta se demonstrou inconclusiva relativamente a um determinado dado, este foi tido como “Não Registado” (NR).

6. Análise de dados

Para a proceder à análise dos dados recolhidos foi utilizado o programa SPSS 24.0 Data Editor (SPSS Inc., Chicago, USA). Foi realizada uma análise descritiva das lesões encontradas, bem como das suas frequências absolutas e relativas, relativamente aos dados de idade, género, localização das lesões e concordância de diagnósticos clínico e histológico.

7. Questões éticas e deontológicas

Foi submetido o pedido de parecer para recolha e tratamento de dados, à Comissão de Ética para a Saúde e Direção Clínica, o qual foi aceite, na pessoa do Sr. Diretor Clínico e Presidente da Comissão de Ética para a Saúde, Professor Doutor João Aquino Marques. De forma a anonimizar o número do processo dos doentes incluídos no presente estudo, e a manter a sua identidade preservada, a cada número de processo foi associado um valor de acordo com a ordem de observação, tendo sido este o introduzido nas tabelas para tratamento de dados, mantendo assim preservada a confidencialidade. Em momento algum os doentes foram identificados, respeitando os princípios éticos e deontológicos atualmente em vigor.

IV. RESULTADOS

1. Seleção da amostra

A amostra foi selecionada e recolhida de um total de 1653 relatórios de biópsias relativos a exames anatomopatológicos realizados pelo Laboratório de Histomorfologia Oral e Medicina Dentária Forense da FMDUL, dos quais 92 apresentavam um diagnóstico de líquen plano oral.

2. Género e faixa etária da amostra

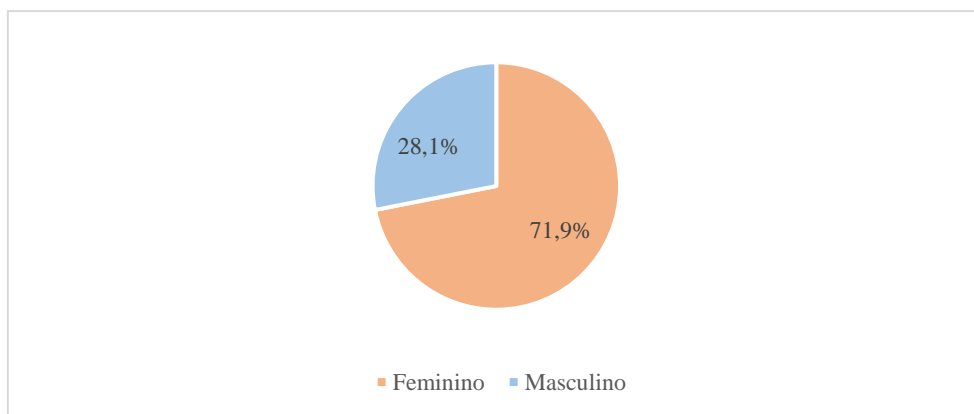


Gráfico 1: Gráfico circular representativo da distribuição da amostra quanto ao género

A amostra era maioritariamente constituída por casos do género feminino (71,9%), havendo apenas 25 relatórios relativos a indivíduos do género masculino (28,1%).

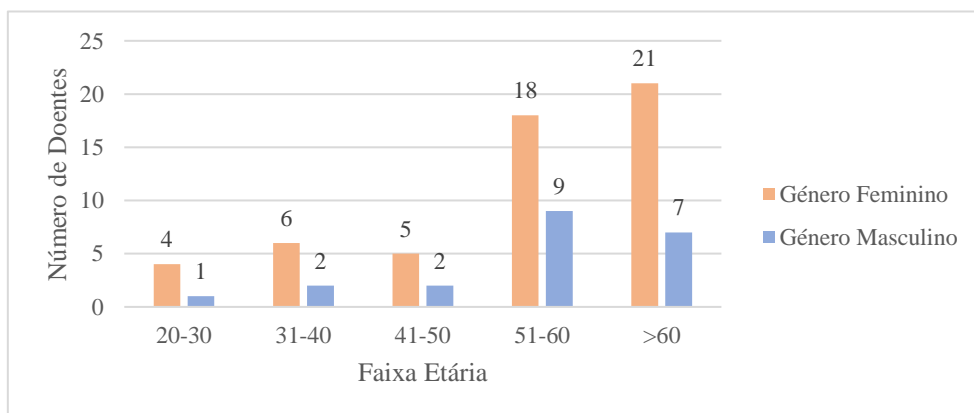


Gráfico 2: Gráfico de barras que caracteriza a amostra quanto ao género e faixa etária

Relativamente à idade, foi possível observar que as faixas etárias com maior representação são a dos indivíduos dos 51 aos 60 anos e a dos indivíduos com mais de 60 anos, sendo a média $55,05 \pm 14,07$ anos de idade. Nos últimos 22 anos não foi registado nenhum indivíduo com menos de 20 anos com diagnóstico histológico de LPO na FMDUL.

Dos 92 relatórios de biópsia da amostra, 3 não apresentavam informação relativa ao género do doente (3,3%) e 17 não indicavam a idade (18,5%).

3. Localização anatômica da lesão

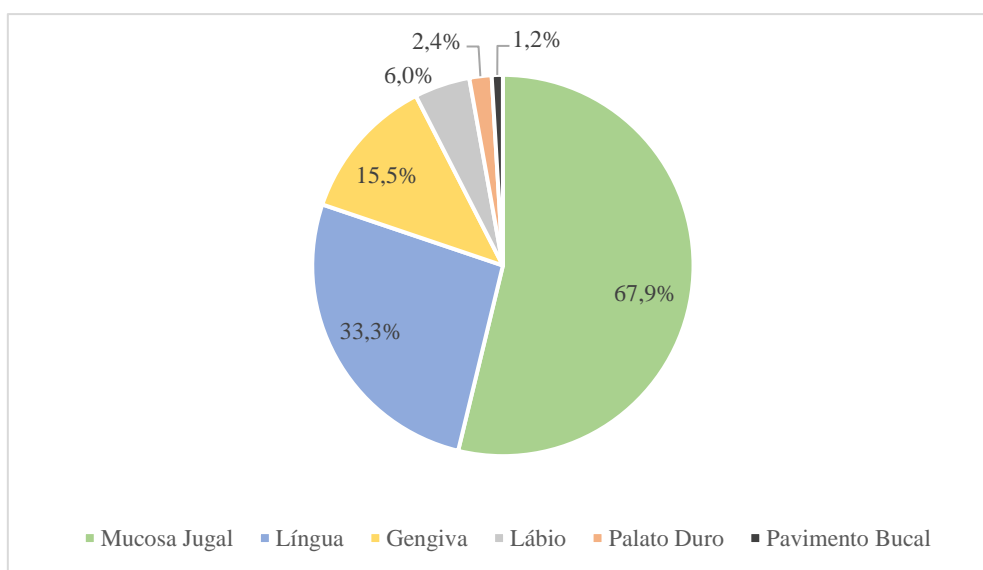


Gráfico 3: Frequências relativas das localizações das lesões englobadas no estudo

A localização anatômica registada com mais frequência foi a mucosa jugal (67,9%). A língua foi a segunda localização mais predominante, representando 33,3% da amostra. Dos 28 relatórios que identificavam lesões associadas à mucosa lingual, 3 indicavam como localização o dorso, 4 o bordo lateral e 1 o ventre da língua. Foram ainda encontradas lesões na gengiva, no lábio, no palato duro e no pavimento da boca.

Em 17 indivíduos registaram-se lesões em mais do que uma localização.

Dos 92 relatórios de biópsias, 8 não tinham registo da localização anatômica da lesão, representando 8,7% da totalidade da amostra.

4. Concordância entre diagnóstico clínico e diagnóstico histológico

A amostra recolhida era constituída por 92 relatórios de biópsias com diagnóstico histológico de líquen plano oral, sendo que em 3 dos indivíduos foi ainda identificada displasia epitelial, representando 3,3% da amostra.

Tabela 3: Tabela com frequências absolutas e relativas de cada diagnóstico histológico

Diagnóstico Histológico	Frequência Absoluta	Frequência Relativa
Líquen Plano Oral	89	96,7%
Líquen Plano Oral e Displasia Epitelial	3	3,3%

A maioria dos relatórios registava como diagnóstico clínico provável o líquen plano oral (82,1%), sendo que 10 apresentavam o diagnóstico diferencial entre esta patologia e outras como doenças vesiculobolhosas, leucoplasia, úlceras, lúpus e esclerodermia. Apenas 5 lesões não foram identificadas ao exame clínico como LPO, o que representa uma concordância entre o diagnóstico clínico e histológico de 94%.

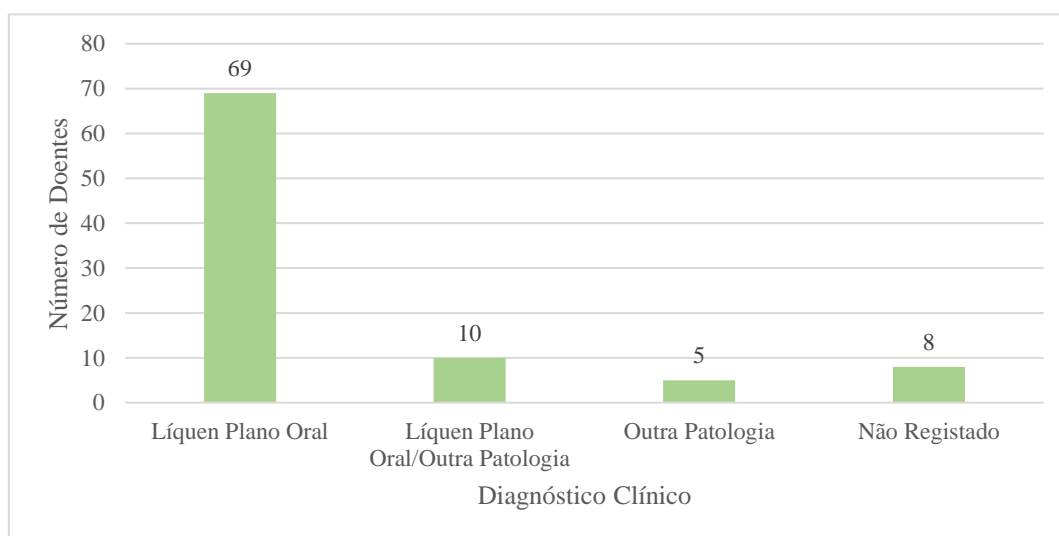


Gráfico 4: Gráfico de barras com as frequências absolutas de cada diagnóstico clínico

V. DISCUSSÃO

No presente estudo, de 1653 relatórios de exames anatomopatológicos foram incluídos 92 com diagnóstico histológico de LPO, o que representa 5,6% da amostra inicial.

A predileção pelo género feminino observada na amostra selecionada está de acordo com a literatura, tendo sido verificado um rácio de géneros (F:M) de 2,56:1.^(49,50,51) Também a média de idades registada ($55,05 \pm 14,07$) está inserida entre a 3ª e a 6ª décadas de vida, período reportado pela maioria dos autores como o pico da incidência do LPO.^(50,52,53,54)

As lesões de LPO são mais frequentemente encontradas na mucosa jugal, sendo comum terem uma distribuição bilateral. Também a língua e a gengiva parecem ser localizações comuns, ao contrário do palato e do pavimento bucal.⁽¹⁾ No presente estudo, foi possível observar a mucosa jugal como a localização predominante, representando 67,9% da amostra. Apenas 6 casos relatavam a bilateralidade das lesões, sendo que 5 eram referentes à mucosa jugal e 1 à gengiva. A língua foi a segunda localização mais comum (28 casos), havendo apenas 8 relatórios com a discriminação da região específica da mucosa lingual afetada. Também a frequência das outras localizações observadas neste estudo está de acordo com a literatura, com a gengiva como a terceira localização mais comum (13 casos), seguida da mucosa labial (5 casos), da mucosa palatina (2 casos) e do pavimento bucal (1 caso). Foi possível observar alguma falta de rigor no registo das localizações das lesões, havendo ainda 8 casos sem qualquer informação neste parâmetro.

Clinicamente, o LPO é frequentemente classificado segundo o padrão que apresenta, dividindo-se em formas reticulares, em placa, papulares, erosivas/ulcerativas, atróficas e bolhosas.^(1,30) Embora outras classificações possam ser usadas, esta parece ser a mais frequentemente adotada pelos clínicos. No presente estudo, mais de metade dos casos (59,8%) não discriminava o subtipo clínico da doença, usando apenas a descrição “líquen plano”, tornando inexecutável a análise da amostra, no sentido de perceber quais as formas mais prevalentes. Dos restantes 24 casos que tinham como hipótese de diagnóstico o líquen plano oral, 19 relatavam a forma erosiva, 2 a forma reticular, outros 2 a forma em placa e 1 indicava a forma bolhosa da doença. Esta última variante, bem como as formas erosiva/ulcerativa e atrófica enfatizam a importância do exame anatomopatológico, uma vez que as lesões orais de determinadas doenças vesiculobolhosas como o pénfigo ou o pénfigoide podem ser muito semelhantes clinicamente. Na amostra observada, 4 casos indicaram como hipótese de diagnóstico LPO/doença vesiculobolhosa e 1 caso indicou como hipótese única uma doença vesiculobolhosa. Foi ainda

observado um caso, cujo diagnóstico clínico incluía além do líquen plano, as doenças autoimunes lúpus eritematoso e esclerodermia.

Relativamente às lesões brancas, 4 casos indicavam o diagnóstico diferencial entre líquen plano e leucoplasia e 2 casos indicavam como único diagnóstico clínico a leucoplasia. Este termo é usado para descrever uma lesão predominantemente branca que não pode ser identificada clínica ou anatomopatologicamente como outra lesão. Tanto este tipo de lesões brancas, geralmente únicas e homogêneas, como uma variante mais agressiva e rara, a leucoplasia proliferativa verrucosa, apresentam um elevado potencial de malignização pelo que o seu diagnóstico precoce é fundamental.⁽⁷⁾ Um artigo recente relata que a distinção entre estas lesões e as formas brancas não-reticulares do LPO é um dos maiores desafios no diagnóstico clínico da leucoplasia.⁽⁵⁵⁾

O exame anatomopatológico é essencial no diagnóstico definitivo do LPO, sendo que determinadas características histológicas como o infiltrado linfocitário em banda na lâmina própria e a degeneração hidrópica da camada basal do epitélio são critérios determinantes. No entanto, outras lesões como as reações liquenoides a fármacos, podem apresentar as mesmas características quando observadas ao microscópio, pelo que o diagnóstico histológico por si só não é suficiente para identificar um verdadeiro LPO. No presente estudo, foram observados 6 casos cujo diagnóstico histológico indicava além de líquen plano oral, mucosite crónica de interface ou mucosite liquenoide. De acordo com um artigo da AAOMP, este diagnóstico descritivo deve ser utilizado quando uma lesão exibe esta característica histológica, não cumprindo mais nenhum dos critérios diagnóstico clínicos e histopatológicos propostos.⁽⁷⁾

Dos 92 relatórios com diagnóstico histológico de líquen plano que representam a totalidade da amostra, 61 não apresentavam qualquer descrição das características observadas ao microscópio, relatando apenas a presença de uma lesão compatível com líquen plano. Dos restantes relatórios, 18 indicavam a presença de erosão, vesículas, bolhas ou úlceras e 2 relatavam hiperqueratose. Apenas 1 relatório mencionava a presença de Corpos de Civatte, característica que suporta o diagnóstico de LPO, mas que não é exclusiva desta patologia, podendo ser encontrada nas reações liquenoides, na doença do enxerto versus hospedeiro e nas lesões de lúpus eritematoso.⁽⁷⁾

A displasia epitelial é uma designação histológica para a observação de diferentes graus de atipia celular e alterações arquitetónicas, classificada pela OMS como ligeira, moderada ou severa, segundo a extensão destas alterações no epitélio.⁽⁵⁶⁾ A observação de características liquenoides, como a presença de um infiltrado inflamatório em banda na lâmina própria, nas lesões potencialmente malignas com o diagnóstico histológico de displasia epitelial, levam,

frequentemente, a um diagnóstico errado de líquen plano oral.⁽⁷⁾ Um estudo de 2014, relatou a incidência destas características em 29% dos 352 casos de displasia epitelial oral e de carcinoma pavimentocelular da cavidade oral analisados. Os autores pretendiam com este estudo alertar para a frequência destas características em lesões displásicas, enfatizando a importância da pesquisa de alterações celulares atípicas em lesões cuja aparência liquenoide pode levar a um erro de diagnóstico.⁽⁵⁷⁾

No presente estudo, 3 dos exames anatomopatológicos analisados indicavam a presença de líquen plano oral e displasia epitelial. A observação desta característica é considerada por alguns autores um critério de exclusão no diagnóstico de LPO. No entanto, a classificação do líquen plano oral como lesão potencialmente maligna, suporta a possibilidade de haver alterações de natureza displásica, uma vez que este é considerado o *gold standard* para a predição do risco de transformação maligna.⁽⁴⁶⁾ Estes relatórios pertenciam a dois indivíduos do gênero feminino com 70 e 77 anos de idade e a um indivíduo do gênero masculino com 67 anos. As lesões que apresentavam os graus mais elevados de displasia estavam localizadas na língua.

VI. CONCLUSÃO

O líquen plano oral é uma patologia que, embora amplamente estudada e caracterizada clínica e histologicamente, ainda gera muita controvérsia relativamente à sua etiologia e ao potencial de malignização. O presente estudo inclui uma revisão bibliográfica onde foi possível reunir, além do conhecimento relevante para o estudo epidemiológico descritivo que se seguiu, uma parte da informação mais consensual e atual da doença, com um grande foco na sua etiologia, patogénese e diagnóstico.

A amostra selecionada no presente estudo contava com indivíduos maioritariamente do género feminino e com mais de 50 anos de idade, o que está de acordo com a literatura. Ainda de acordo com outros estudos, a mucosa jugal foi identificada como a localização mais afetada.

A informação da amostra selecionada foi recolhida apenas da ficha preenchida pelo clínico enviada para o laboratório juntamente com a lesão biopsada e do relatório do exame anatomopatológico. Assim, é possível que nem todos os casos selecionados representem verdadeiros casos de líquen plano idiopático, uma vez que informações clínicas relevantes do indivíduo e das lesões não foram recolhidas. Mais ainda, a maioria dos relatórios das biópsias apresentavam apenas a descrição “lesão compatível com líquen plano oral” pelo que as características observadas não eram relatadas. Esta apresenta-se como a maior limitação deste estudo.

Foi possível observar uma falta de uniformização quanto à classificação utilizada tanto no diagnóstico histológico, como no diagnóstico clínico. Ainda assim, a maioria dos clínicos foi capaz de reconhecer características de líquen nas lesões examinadas, uma vez que 94% da amostra tinha como hipótese de diagnóstico o líquen plano oral.

Os resultados recolhidos e analisados no presente estudo podem servir para a consciencialização dos clínicos relativamente à importância da informação enviada para os patologistas, de forma a que os diagnósticos histológicos possam ser realizados de forma mais rigorosa. Esta informação pode até incluir dados relevantes do paciente, como é o caso da correlação do surgimento da lesão com a toma de fármacos, útil na distinção entre o líquen plano e reações liquenoides. Uma comunicação eficiente entre o clínico e o patologista no sentido de discutir ambiguidades que possam surgir tanto na observação clínica como no exame anatomopatológico é fundamental para que se estabeleça um diagnóstico correto e uma abordagem terapêutica eficaz.

Para uma melhor caracterização da população de doentes com Líquen Plano Oral, serão necessários estudos com períodos de *follow-up* adequados, capazes de fornecer um maior esclarecimento relativamente às características clínicas e histopatológicas das lesões, bem como à resposta à terapêutica aplicada e ao potencial de malignização.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):539–51.
2. Le Cleach L, Chosidow O. Lichen Planus. *Evidence-Based Dermatology* Third Ed. 2014;200–5.
3. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):495–504.
4. Silva SS e, Meireles C, Costa F, Carvalho S. Líquen plano: a história de uma cooperação de sucesso. *Rev Port Clínica Geral*. 2016;32(2):131–5.
5. Kurago ZB. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: An overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]*. 2016;122(1):72–80.
6. Li C, Tang X, Zheng X, Ge S, Wen H, Lin X, et al. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Dermatology*. 2020;156(2):172–81.
7. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]*. 2016;122(3):332–54.
8. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol [Internet]*. 2010;28(1):100–8.
9. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM, Tarakji B, Shugaa-Addin B. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*. 2016;61(3):282–7.
10. Shahzadi N, Altaf F, Raffad, Anjum R, Saeed W, Butt G. Association of hepatitis C virus with various forms of lichen planus. *J Pakistan Assoc Dermatologists*. 2019;29(1):110–3.
11. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60(4):528–35.
12. Marinhas J. Líquen Plano Oral: a propósito de um caso clínico. Universidade de Lisboa; 2013.

13. Alves C, Meyer I, Toralles MBP, Santiago MB. Complexo Principal de Histocompatibilidade: sua participação na patogênese das doenças reumáticas auto-imunes. *Rev Bras em Promoção da Saúde*. 2006;19(3):155–63.
14. Fernandes APM, Maciel LMZ, Foss MC, Donadi EA. Como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças auto-imunes endócrinas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003;47(5):601–11.
15. Shi Q, Zhang T, Huo N, Huang Y, Xu J, Liu H. Association between polymorphisms in interleukins and oral lichen planus. *Med (United States)*. 2017;96(11).
16. Al-Mohaya MAM, Al-Otaibi L, Al-Harathi F, Al Bakr E, Arfin M, Al-Asmari A. Association of genetic polymorphisms in interferon- γ , interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 gene with oral lichen planus susceptibility. *BMC Oral Health* [Internet]. 2016;16(1):1–9.
17. Družijanic A, Glavina A, Draganja M, Biočina-Lukenda D, Cigic L. Inflammatory markers and incidence of other autoimmune diseases in patients with oral lichen planus. *Acta Stomatol Croat*. 2019;53(4):363–70.
18. Arias-Santiago S, Buenda-Eisman A, Aneiros-Fernndez J, Girn-Prieto MS, Gutierrez-Salmern MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med* [Internet]. 2011;124(6):543–8.
19. Baykal Selcuk L, Sahin M, Arica DA, Orem A, Karaca Ural Z, Yaylı S. Impairment of myocardial functions and arterial stiffness in patients with lichen planus. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):180–6.
20. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):105–25.
21. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013;58(9):1057–69.
22. Lu R, Zhou G, Du G, Xu X, Yang J, Hu J. Expression of T-bet and GATA-3 in peripheral blood mononuclear cells of patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2011;56(5):499–505.
23. Vered M, Fürth E, Shalev Y, Dayan D. Inflammatory cells of immunosuppressive phenotypes in oral lichen planus have a proinflammatory pattern of expression and are associated with clinical parameters. *Clin Oral Investig*. 2013;17(5):1365–73.

24. Hu JY, Zhang J, Cui JL, Liang XY, Lu R, Du GF, et al. Increasing CCL5/CCR5 on CD4⁺ T cells in peripheral blood of oral lichen planus. *Cytokine* [Internet]. 2013;62(1):141–5.
25. Wang Y, Zhou J, Fu S, Wang C, Zhou B. A Study of Association Between Oral Lichen Planus and Immune Balance of Th1/Th2 Cells. *Inflammation*. 2015;38(5):1874–9.
26. Fujita H. The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2013;72(1):3–8.
27. de Iudicibus S, Franca R, Martelossi S, Ventura A, Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17(9):1095–108.
28. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J*. 2002;16(1):61–71.
29. Piboonniyom SO, Treister N, Pitiphat W, Woo S Bin. Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions: A preliminary study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2005;99(6):696–703.
30. Do Canto AM, Müller H, De Freitas RR, Da Silva Santos PS. Oral lichen planus (OLP): Clinical and complementary diagnosis | Líquen plano oral (LPO): Diagnóstico clínico e complementar. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):669–75.
31. Anitua E, Piñas L, Alkhraisat MH. Histopathological features of oral lichen planus and its response to corticosteroid therapy: A retrospective study. *Med (United States)*. 2019;98(51):1–6.
32. Navas-Alfaro SE, Fonseca EC da, Guzmán-Silva MA, Rochael MC. Análise histopatológica comparativa entre líquen plano oral e cutâneo. *J Bras Patol e Med Lab*. 2003;39(4).
33. Mane DR, Rahman SU, Desai KM, Kale AD, Bhat KG, Arany PR. Roles of the matricellular protein Tenascin-C in T-lymphocyte trafficking and etiopathogenesis of Oral Lichen Planus. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2020;110(November 2019):104622.
34. Flores-Hidalgo A, Murrah V, Fedoriw Y, Padilla RJ. Relationship of infiltrating intraepithelial T lymphocytes in the diagnosis of oral lichen planus versus oral epithelial dysplasia: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2019;127(6):e123–35.

35. Deyhimi P, Arzhang E. Study of extrinsic apoptotic pathway in oral Lichen Planus using TNFR 1 and FasL immunohistochemical markers and TUNEL technique. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* [Internet]. 2018;30(4):380–5.
36. Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martinez A. Significance of liquefaction degeneration in oral lichen planus: A study of its relationship with apoptosis and cell cycle arrest markers. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(5):556–63.
37. Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(9):507–12.
38. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, Di Lernia G, Petrucci M, Bonamonte D, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(4):349–58.
39. González-Ruiz V, Cordero-Martínez CF, Domínguez-Cherith J, Méndez-Flores S. Pemphigus vulgaris. *Med Interna Mex*. 2019;35(5):708–12.
40. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):715–22.
41. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Leucoplasia verrucosa proliferativa: diagnóstico, conduta e avanços atuais. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(5):585–93.
42. Müller S. Oral lichenoid lesions: Distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol*. 2017;30(s1):S54–67.
43. Alencar FSL, Soares AC, Antunes HS. Manifestações orais da doença enxerto contra o hospedeiro crônica: revisão sistêmica da literatura. *Rev Bras Odontol*. 2016;73(2):165.
44. García-Pola MJ, González-Álvarez L, Garcia-Martin JM. Treatment of oral lichen planus. Systematic review and therapeutic guide. *Med Clínica (English Ed)* [Internet]. 2017;149(8):351–62.
45. Sivaraman S, Santham K, Nelson A, Laliytha B, Azhalvel P, Deepak JH. A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus. *J Pharm Bioall Sci* 2016;8, Suppl S1:86-9
46. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic

- review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 2019;96(May):121–30.
47. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol* [Internet]. 2020;106(April):104688.
 48. Best DL, Herzog C, Powell C, Braun T, Ward BB, Moe J. Oral Lichen Planus-Associated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Is Associated With Improved Survival and Increased Risk of Recurrence. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020;1–10.
 49. Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučićević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus - Retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(3).
 50. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: A retrospective analysis. *Head Face Med* [Internet]. 2016;12(1):1–6.
 51. de Lima SLG, de Arruda JAA, Abreu LG, Mesquita RA, Ribeiro-Rotta RF, Mendonça EF, et al. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: A Brazilian case series. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(12):1–11.
 52. Tovar S, Parlatescu I, Gheorghe C, Tovar M, Costache M, Sardella A. Oral lichen planus: A retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2).
 53. Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(5).
 54. Boñar-Alvarez P, Pérez Sayáns M, Garcia-Garcia A, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, Lucas-González R, et al. Correlation between clinical and pathological features of oral lichen planus: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14614.
 55. Carrard VC, Van Der Waal I. A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2018;23(1):e59–64.
 56. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):19–27.

57. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2014;117(4):511–20.